Dott. G. B. FIOCCO

L'AZIONE FISIOLOGICA E TERAPEUTICA DEL RADIUM

ROMA
TIPOGRAFIA NAZIONALE DI G. BERTERO E C.

1904

L'azione fisiologica e terapeutica del radium

Considerazioni e note cliniche del dott. G. B. Fiocco
libero docente di Dermosifilopatia nella Regia Università di Padova
primario specialista nell'Ospitale Civile di Venezia.

Alla ricchissima letteratura moderna intorno all'azione dei diversi raggi derivanti dagli apparecchi di Finsen, dai tubi di Crookes, e da quelli di Roentgen, un nuovo capitolo si va aggiungendo, pieno di suggestive speranze, ed è quello che tratta delle azioni biologiche e terapeutiche del radium.

Molto si è scritto a ragione ed a torto in questi ultimi tempi, intorno a meravigliose azioni proprie di questa sostanza; ben pochi però sono qnelli i quali abbiano considerati gli effetti derivanti dall'applicazione di questa fonte perenne di energie fisiche, alla stregua di una sana critica, la quale sfrondando tutto ciò che è stato detto di fantastico, ovvero affermato con troppa fretta o leggerezza, abbiano cercato di porre in risalto quali sieno veramente i beneficii che la terapia può trarre da questi studi, e quali vie da tentare per arrivare a risultati pratici.

* * *

La scoperta di Roentgen ha aperti nuovi orizzonti alla medicina, tanto per ciò che riguarda la diagnosi, quanto per ciò che tocca la terapia e specialmente la terapia cutanea.

Per ciò che si riferisce alla diagnosi si può affermare che l'applicazione dei raggi X altro non fu che una derivazione diretta e razionale della importantissima scoperta della penetrazione di questi raggi attraverso a molti corpi ed allo stesso organismo umano.

Gli effetti terapeutici invece non vennero riconosciuti che casualmente, ed anzi, allorquando comparvero le prime dermatiti in seguito a lunghe

applicazioni fatte a scopo diagnostico, tutto il mondo scientifico rimase sgomentato, e si pensò che sarebbe stato imprudente ricorrere a questi tentativi i quali potevano essere causa diretta di gravi e talora gravissime dermiti, che compromettevano per un tempo lunghissimo la salute dei pazienti.

Osservando però la cute dopo scomparsa la irritazione e la gangrena prodotta dai raggi X si potè notare come si otteneva la formazione di cicatrici liscie, sottili, di bellissimo aspetto, e che moltissime imperfezioni cutanee esistenti in punti colpiti solo da leggere radio-dermiti (efelidi-telangectasie, leggeri infiltrati papillari) scomparivano completamente. Ben presto quindi si pensò di trarre profitto da questa energia fisica che, penetrando nella profondità dei tessuti, provocava dei fatti reattivi i quali accrescevano il potere difensivo dell'organismo; e, dal punto di vista della dermatologia, si può affermare che l'applicazione della scoperta di Roentgen portò una grandissima rivoluzione, rendendo possibile la cura di alcune forme fino a quel momento ritenute come inguaribili.

*
* *

Le proprietà del radium si avvicinano enormemente a quelle dei raggi Roentgen, ed il parallelo fra le loro qualità biologiche e terapeutiche è tale che si può affermare che noi possediamo nel radium una fonte perenne di energia radiante, paragonabile ad un'ampolla di Roentgen in perpetua azione.

Le diverse energie fisiche che hanno avuto provvisoriamente il nome di *raggi* e che possono provenire da fattori assai diversi godono tutte della proprietà di propagarsi in linea diretta entro ad un mezzo omogeneo.

Questi raggi possono essere divisi in tre gruppi distinti di cui interessa conoscere i caratteri essenziali. Questi sono:

1. Le radiazioni propriamente dette le quali presentano un grande numero di proprietà comuni con quelle dei raggi luminosi che possono servire di tipo. Sono esse dovute a movimenti vibratorii trasversali alla direzione della loro propagazione e si diffondono nello spazio con una velocità di circa 300,000 chilometri per secondo, entro al vuoto.

2. I raggi che si considerano dovuti alla proiezione di particelle cariche di elettricità, che si muovono con una grandissima velocità (però variabile), tali sono i raggi catodici.

3. I raggi Roentgen o raggi X i quali differiscono completamente dai precedenti, ma sono ancora di natura ignota.

I corpi radio-attivi e fra questi il radium che ne è il prototipo non

contengono punto nuove varietà di raggi, ma emettono un complesso di irradiazioni le quali contengono raggi di tutte le varietà prima enumerate.

Le irradiazioni del radium non differiscono dalle altre che per intensità. Questa sostanza non è stata ancora isolata come metallo; ma la si conosce sotto forma di sali più o meno puri, i quali godono, a seconda di questa maggiore o minore loro purezza, di una attività maggiore o minore. Il peso atomico di questo elemento (come quello di tutte le altre sostanze radio-attive) è assai elevata (223 p. sp.); tutti i suoi sali emettono nell'oscurità una luce assai visibile, talora assai brillante, emettono inoltre di continuo dei raggi caloriferi, i quali inalzano di alcuni gradi al di sopra di quella data dalla temperatura dell'ambiente la colonna di un termometro, e sono capaci di fondere all'infinito una quantità di ghiaccio, per ora, uguale circa al proprio peso.

Ma oltre a queste irradiazioni e proprietà, il radium emette dei raggi invisibili che un campo magnetico divide in tre parti, o meglio li distingue in tre diverse qualità di raggi, denominati : α, β, γ.

I raggi α sono i meno penetranti, ma costituiscono una grande parte della emanazione totale — vengono assorbiti da un foglio di alluminio di pochi millimetri di spessore — non oltrepassano 5 o 6 centimetri di aria e non attraversano le pareti anche sottili di una fiala di vetro. Questi raggi sono carichi di elettricità positiva, e possono essere deviati, ma solo debolmente, da un forte campo magnetico.

Questi raggi per tutte le loro qualità possono essere paragonati ai raggi canali di Goldstein, ma a confronto di questi sono più penetranti e sono pure dotati di maggiore velocità.

I raggi β sono più penetranti degli α, superano oltre che il vetro anche una lamina di piombo di un millimetro di spessore ed una colonna d'aria di più di uu metro; sono carichi di elettricità negativa e facilmente deviabili da un campo magnetico. La loro massa e carica sembra corrispondere a quella dei raggi catodici, essendo però forniti di maggiore rapidità (circa $^9/_{10}$ di quella della luce).

I raggi γ sono fra tutti i più penetranti, ma piuttosto scarsi — essi non vengono deviati da un campo magnetico, nè da uno elettrico. Sono analoghi ai raggi X e più precisamente ai raggi emessi da un tubo di Crookes assai duro, così che rendono fluorescente il platino-cianuro di Bario, impressionano le lastre fotografiche, scaricano i corpi elettrizzati rendendo conduttori i gas ed anche i liquidi isolanti.

L'insieme di queste radiazioni viene comunemente indicato sotto il nome di raggi Becquerel.

Ma, all'infuori di questi raggi Becquerel, il radium origina ancora una *emanazione* che da una parte viene emessa continuamente dal corpo, e dall'altra si può dissipare dando origine ai diversi raggi di cui noi abbiamo parlato. Questa emanazione si comporta come un gas ed ha un coefficiente di dilatazione assai vicino a quello dell'acido carbonico.

I gas, i corpi liquidi, i solidi possono acquistare, messi a contatto del radium, per mezzo di queste emanazioni, una radio attività temporanea, che diminuisce più o meno rapidamente. = Radio-attività indotta.

Quello che però interessa ritenere, dal punto di vista medico, si è che le diverse irradiazioni emesse dai sali di radio corrispondono ad una somma di raggi canali, di raggi catodici e di raggi X propriamente detti. Vi è però una diversità tra questi raggi del radium e quelli a cui questi corrispondono, ed è che i primi sono sempre più attivi e penetranti dei secondi.

***

Allorquando i coniugi Curie ebbero dimostrato in modo positivo l'esistenza del nuovo corpo radium, di un peso specifico di circa 235, Becquerel, Giesel, Meyer e Schweidler, Eister e Geitel e gli stessi scopritori si poterono convincere delle qualità specifiche dei raggi emessi da queste sostanze, e trovarono che questi corrispondono a quelli emessi dall'Uranio (noti sotto il nome di raggi Becquerel) ma forniti di una potenza circa 1,500,000 volte maggiore.

Dalle analogie fisiche di questi raggi con quelli ottenuti dai tubi di Crookes si inferì tosto che a queste corrispondessero anche quelle biologiche, e le osservazioni prime di radio-dermiti fatte da Becquerel, Curie, Giesel e Walkoff furono il primo germe di studi più accurati e positivi condotti da Danysz, Bohn, Danlos, Hallopeau, i quali entrarono decisamente nel campo delle esperienze biologiche, e nei tentativi terapici.

Le proprietà fisiologiche del radium furono studiate nel regno vegetale e nell'animale e tralasciando delle prime che non possono interessare il medico, noterò che queste si esplicano specialmente sopra il sistema nervoso, sopra la cute, sopra l'occhio e sopra la vitalità dei batteri.

Quanto all'azione sopra l'occhio mi basta notare qui « che, mentre i lavori di Giesel, Himstedt e Nagel specialmente, non avevano, fino ad ora, dimostrato alcuna qualità terapeutica nel radium, ma solo avevano servito ad illustrare le leggi speciali di penetrazione di questi raggi entro all'occhio, ed il fatto della fosforescenza, quelle più recenti del dottore Orlando Orlandini eseguite appunto a mezzo di sali radiferi di cui io pure mi servo per esperienze e cure di ammalati di pelle, hanno dimostrato che l'eccitabi-

lità dei centri nervosi diretti (nervo ottico) è suscettibile di essere aumentata in caso di vere atrofie del nervo tanto in quelle da avvelenamenti (nicotina) quanto in quelle di lesioni centrali (tabe) ».

Assai più interessanti sembrano le ricerche dell'azione dei raggi Becquerel sopra il sistema nervoso. Dopo le osservazioni di Curie, di Hammer, ecc., di paralisi, e morte di animali in seguito ad azione del radium sopra il sistema nervoso, vennero i lavori dettagliati di Danysz e quelli di Obici e Bohn, i quali constatarono l'aumento di eccitabilità nervosa centrale per azione dei raggi Becquerel in primo tempo, diminuzione di questa dopo azione prolungata. Interessante è poi notare come questi fatti abbiano come causa visibile diretta l'azione dei sali sopra il sistema vascolare nervoso, perchè vi producono iperemie, edemi, essudazioni, emorragie più o meno gravi ed evidenti a seconda del tempo di durata dell'esperienza stessa.

Quanto all'azione sopra i microbi, che sono della massima importanza dal punto di vista della medicina e della terapia, i lavori di Asckinan e W. Caspari eseguiti a mezzo del *micrococcus prodigiosus* di sviluppo assai facile e di grande appariscenza, dimostrarono il potere battericida di queste irradiazioni e più precisamente che tale azione era dovuta per intero alla influenza dei soli raggi assorbibili e che l'azione non può venire esercitata che a diretto contatto delle capsule radifere con le culture o interponendo una brevissima distanza (2-3 centimetri). Danysz completando questi studi potè dimostrare che non tutte le specie microbiche subiscono l'influenza battericida del radium, ma solo alcune di queste e specialmente quelle che sono capaci di produrre delle diastasi proteolitiche auto-digestive — ad es. il carbonchio.

Le ricerche poi di Pfeiffer e Friedberg stabilirono che l'azione battericida non solo si spiega sopra i batteri saprofiti, ma anche sopra i patogeni (colera-tifo) e dimostrarono che l'azione di questi raggi colpisce direttamente i parassiti, e non agisce già alterando le qualità dei substrati nutritizi in modo da renderli inadatti alla loro moltiplicazione. Queste proprietà ebbero poi conferma nei lavori di Schultz il quale ne studiò i caratteri speciali e stabilì che la forza battericida di questi raggi si stacca da quella dei raggi X, i quali ne sono quasi sforniti del tutto, per avvicinarsi a quella dei raggi ultravioletti assai potenti (elettrodi di acciaio). Questi fatti furono pure confermati dal Hoffmann per ciò che riguarda il B. *prodigiosus* e dal Mouton per il B. coli e da Dixon per il B. *prodigiosus*, B. *tiphosus*, B. *anthracis*. Il dottor Ceresole infine ottenne coi sali di radium di scarsa attività (circa 8000 radio-attività) l'arresto o la deficienza di sviluppo di ifomiceti patogeni o meno e fra questi anche del *tricofiton tonsurans*.

I sali di radium sciolti nell'acqua Curie e Danysz videro che sono capaci di impedire completamente lo sviluppo dei bacilli del carbonchio.

Passando rapidamente in rivista ciò che si riferisce all'azione dei raggi Becquerel sopra la cute, devo notare prima di tutto, che in questo tessuto specialmente è possibile constatare la grande analogia di azione fra questi raggi e quelli di Roentgen. Data la grande forza di penetrazione dei raggi emessi dal radium ne risulta che nel mentre riescono meno evidenti le sue qualità radiografiche, poichè non solo vengono oltrepassati i tessuti molli ma anche le ossa, il potere di irritazione di questi raggi è così potente, che nelle applicazioni terapiche e sperimentali non si possono usare sali puri di 1,000,000–1,500,000 radio-attività, ma solo sali di forza assai minore, cioè circa fino alle 200,000 radio–attività, poichè altrimenti anche la minima esposizione causa delle violenti dermiti. Il maneggio di sali puri non è quindi privo di pericoli come pure quello di sali assai concentrati. Sono note le radio-dermiti osservate dal signor Curie, dal Becquerel, dal Hammer, da Giesel e Walkof; e queste il dott. Oudin, che ha potuto osservarle tanto in atto, quanto nelle loro conseguenze tardive di formazioni di cicatrici, ha potuto stabilire che corrispondono perfettamente a quelle date dai raggi *X*.

I diversi tessuti, ho già ricordato, non risentono in egual misura dell'azione dei raggi di Becquerel, il sistema nervoso sembra il più sensibile, come dimostrò Danysz e specialmente il dott. Obici; viene quindi il tessuto epidermico ed il derma superficiale, i quali vengono distrutti completamente da queste irradiazioni, mentre il connettivo è pressochè insensibile, come insensibili sono i muscoli, e le sierose. Le mucose invece a me risultarono molto facili a risentire l'azione del Radium.

Quest'azione elettiva dei raggi Becquerel per alcuni tessuti come venne concepita dal Danysz venne invece negata dal Bohn, il quale sperimentando sopra animali in via di sviluppo (larve, embrioni), potè ottenere, oltre a dei veri mostri, la dimostrazione che il potere dei raggi del radium si fa sentire sopra *tutti i tessuti*, purchè questi si trovino in periodo di evoluzione e di differenziazione, mentre non tocca quelli che si trovano in periodo di quiete. Secondo questo A. la cute umana sarebbe influenzata per il fatto che essa rappresenta un tessuto in continuo rinnovamento.

Le recenti osservazioni istologiche del Halkin confermate e completate dallo Scholtz, ci hanno dimostrato una sorprendente analogia fra azione reattiva causata nella cute dai raggi del radium e da quelli di Roentgen. L'elemento che primo dimostra delle alterazioni si è il vascolare del derma superficiale. Si notano dilatazioni vasali e stasi, degenerazioni delle tonache, essudazione rilevante, diapedesi, emorragie. Seguono irritazioni, degenerazioni, disgregazioni dei collageni. L'epidermide viene colpita da ultimo e presenta edema, vacuolizzazione cellulare, disgregazione del protoplasma, cromatotessi nucleare, e da ultimo disfacimento del tessuto epidermico, e formazione di escare e di ulceri.

*
* *

I sali di radium emettono spontaneamente e di continuo, senza intervento di alcun agente fisico, quelle irradiazioni, che ho più sopra ricordate, di natura assai complessa.

Per ciò che si riferisce all'attività dei diversi sali (radio-attività), questa varia entro limiti assai estesi, à seconda della natura dei sali stessi, della loro purezza e concentrazione.

Così le Peckblende ed alcuni minerali uraniferi contengono delle sostanze attive in piccole quantità, ed il loro potere radio-attivo è solo 4 o 5 volte quello dell'Uranio puro. (L'attività radio-attiva dell'Uranio venne presa dai signori Curie come indice unitario e si parla appunto di radio-attività riferendosi a questo metallo. Recentemente lo Hesse propose che a questa unità si desse il nome di Curie in onore degli scopritori).

Una idea dei gradi di potenzialità dei diversi sali la si ha dal fatto che una miscela a parti uguali di cloruro di bario e di radio presenta un'attività di 800,000 radio-attività, ed i signori Curie, come il Giessel sono arrivati ad ottenere dei campioni puri di cloruro di radio (in quantità assai piccola) con una potenzialità corrispondente ad 1,000,000 e dicono che si potrà arrivare fino ad 1,500,000 radio-attività.

Il potere di azione delle sostanze radio-attive sopra la cute è funzione diretta della purezza dei sali e del tempo di durata della loro applicazione. Nella pratica però la determinazione di questi due fattori è assai difficile: se infatti il potere radio-attivo è assai debole i raggi non oltrepassano quasi le pareti del tubo di vetro nel quale stanno racchiusi; così il dott. Oudin già nel 1901, ha potuto mantenere a contatto della cute dell'avambraccio, per ben tre settimane, senza osservare la più piccola alterazione cutanea, una miscela poco attiva di sali di radium.

Queste ricerche hanno pure stabilito che con questi sali di poca forza, il vetro non può essere usato. Per ovviare a questa difficoltà si è pensato di togliere il sale radifero dai tubi di vetro per porlo entro a piccoli sacchi di guttaperca o di celluloide (in tal modo operarono appunto il Danlos e Blandamour) sostanze queste assai facilmente attraversabili da tutte le specie di raggi Becquerel.

Però questa pratica (Blandamour) non è scevra di pericoli, perchè dopo qualche tempo i recipienti, sotto l'influenza dei raggi, divengono friabili, ed è facile quindi perdere le sostanze attive. Se però la radio-attività è rilevante allora i sali possono essere raccolti entro tubi o fiale di vetro, di diversa grandezza e forma, e questi possono servire mirabilmente.

*

Conviene però confessare che intorno a questo punto così importante per la pratica radio-terapica, noi siamo molto all'oscuro: solo qualche conforto ci può essere offerto dallo studio di quanto venne fino ad oggi praticato dai diversi sperimentatori.

Danlos presentò alla Società di dermatologia francese un luposo, sopra le mani del quale aveva eseguite delle applicazioni di sostanze R. a. (radio-attive)

Dopo	20	ore di posa	–	leggero eritema semplice.
Id.	40	id.	–	eritema intenso brunastro.
Id.	60	id.	–	ulceri superficiali guarite con grande rapidità e che rimpiazzavano il lupus con cicatrici di bell'aspetto.
Id.	80	id.	–	
Id.	120	id.	–	ulcerazioni profonde; gravi radio dermiti.

Anche dal lato sperimentale abbiamo qualche dato raccolto dal dottor Scholtz il quale ne' suoi esperimenti usò 25 mgr. di bromuro puro di radium. Facendo agire il radium per un tempo assai breve (4-5 minuti primi) in capo alla 2ª o 3ª settimana osservò la caduta dei peli nelle parti pelose. Facendo agire per un tempo più lungo, cioè 10-15 m., pure in capo alla 2ª o 3ª settimana vide svilupparsi una vera dermite vescicolare escoriativa. Con una azione più prolungata di 20-30 m., sempre in capo alla 2ª o 3ª settimana notò una dermite ulcerosa profonda, interessante perfino il connettivo sotto-cutaneo.

Un grave danno però deriva alla terapia dal fatto che nel mentre questi fatti potrebbero servire perfettamente, dati dei corpi radio attivi aventi la medesima forza e la stessa durata di posa, nella pratica si trova invece che i diversi campioni non hanno mai una forza corrispondente, onde conviene sempre agire per tentativi, avendo solo presente dei valori di probabilità, forniti da campioni di forza pressochè uguale.

Nella tesi del dott. Blandamour inspirata dal Danlos si trovano raccolti alcuni risultati ottenuti da campioni diversi, i quali hanno un valore pratico. Questo A. usò:

Elementi	radio attivi di	1000 R. a.
Id.	id.	1800 R. a.
Id.	id.	5200 R. a.
Id.	id.	1900 R. a.
Id.	id.	200,000 R. a.

I diversi risultati, considerati dal punto di vista dell'attività, del periodo di posa e degli esiti, troveranno posto in alcune tabelle riassuntive che farò

seguire; per ora mi basta ricordare che in generale gli effetti hanno variato a seconda del tempo di posa e parallelamente a questa. Solo però in generale, perchè esistono dei casi in cui una stessa intensità e posa diedero luogo a risultati affatto diversi, senza che sia stato possibile riconoscerne le cause.

I fattori dell'azione terapeutica del radium sono tre:

1. Il potere R. a. della sostanza.
2. La durata dell'applicazione dei sali.
3. La regione o lo stato speciale della parte che viene sottoposta alla terapia.

Per ciò che riguarda l'attività R. a. ed il tempo di posa risulta che la profondità e la durata delle lesioni, sono funzione diretta di questi due fattori.

Elementi di 1800 R. a. applicati per 120 ore non diedero mai risultati energici, come diedero invece quelli di 19,000.

Da quanto ho riferito però rimane sempre una grave lacuna ed è quella relativa alla profondità di azione (forza di penetrazione) del radium entro ai tessuti. A questo riguardo debbo ricordare che alcuni dati sperimentali furono tentati.

Alcuni di questi, però incompleti, miravano a misurare questa forza coll'interporre fra una lastra fotografica e la fonte radiante un orecchio di coniglio e vedere se e dopo quanto i raggi arrivavano ad impressionare la lastra.

Scholtz invece ricorse all'artificio di sovrapporre le due orecchie di un coniglio una sull'altra e queste tenerle a contatto della cute del dorso e quindi far agire la fonte radio-attiva (bromuro puro di radio 25 mgr.) I risultati ottenuti con una esposizione di un quarto d'ora a mezz'ora furono: dopo 24 ore esisteva una evidente reazione sopra le due orecchie, specie nella superiore. Alla 3ª settimana l'orecchio superiore era ulcerato, nell'inferiore si notava caduta dei peli, e dermite vescicolosa, al dorso solo eritema e caduta dei peli. Concludendo l'A. notò che un primo strato di tessuto della grossezza di un orecchio di coniglio assorbiva circa il 50 per cento dei raggi: che due strati assorbivano invece intorno al 75 per cento.

Quanto ai risultati terapeutici Danlos trovò che l'applicazione di sostanze di 1000 a 1800 R. a. possono dare dei risultati favorevoli immediati; sfavorevoli però quanto a durata del beneficio, avvenendo delle facili recidive; che sostanze di 5200 a 19,000 R. a. danno invece risultati favorevoli immediati e duraturi.

Considerando poi il tempo che passa fra l'applicazione del radium e quello della comparsa della dermite, in generale questo si è mostrato tanto meno

lungo quanto più intensa era la R. a. e più lungo il periodo di applicazione. Per sostanze di 19,000 R. a. e con 24 ore di applicazione la radio-dermite si produsse dopo 15 giorni. Con sostanze di 200,000 R. a. e posa 6 m.', lo eritema comparve dopo 50 dì e l'ulcerazione profonda dopo 2 mesi (Curie) e più sopra ho già riportato i dati sperimentati da Scholtz. Vi sarebbe anche in questo caso (Danlos-Blandamour) correlazione fra i due fatti.

Viene da ultimo la questione relativa allo stato di alterazione della parte sopra la quale si fa agire il radium. In generale tutti gli AA. ammettono che la reazione cutanea è tanto più pronta quanto più alterata è la parte da trattarsi: inoltre si deve considerare la durata della lesione stessa e la regione.

Non è possibile ancora stabilire delle norme assolute le quali possano servire di guida pratica nell'applicazione del radium, in relazione cioè alla intensità R. a., al tempo di posa, al periodo di comparsa delle radio-dermiti, ed a quello di guarigione. Sopra tutto ci mancano nei dati raccolti i punti assoluti di confronto e cioè la parità della durata di applicazione (tab. *A*, *B*).

Però tenendo calcolo che i valori medi sono quelli i quali possono dare un indizio più sicuro, per quanto approssimativo, si ricava che:

Con elementi di 1800 a 5200 R. a. il periodo che intercede fra applicazione e comparsa dei primi fatti di radio-dermite è pressochè lo stesso e cioè rispettivamente con una posa di media durata – 10 a 30 ore – fra 14 e 16 giorni e 24 a 29 per ottenere la guarigione; per pose di media durata – 30 a 50 ore – è di circa 9 giorni e di 24 per la guarigione; con pose assai più lunghe, 50 a 100 ore, fra 12 e mezzo e 21 giorni per avere le radio-dermite e 25 a 34 per arrivare a guarigione.

Con elementi di 19,000 R. a. i valori si spostano e risultano: pose medie – 10 a 30 ore – 14 giorni per arrivare alle dermite e 36 per la guarigione; posa lunga – 10 a 30 ore – giorni 9 per avere la radio-dermite e 68 per la guarigione.

In conseguenza si può affermare che la comparsa delle radio-dermiti è tanto più rapida quanto più lungo fu il periodo di posa, mentre la guarigione è tanto più lenta quanto più lunga fu l'azione del radium sopra la cute. Inoltre si può affermare che gli elementi di minore attività (a parità di ore di esposizione della cute) danno più rapida guarigione di quello che non diano quelli più attivi.

Come regola generale si può ritenere, tanto da ciò che deriva dai risultati terapeutici, quanto da quelli sperimentali eseguiti nell'uomo e negli animali, che fra il momento dell'applicazione delle sostanze R. a. e quello della comparsa della radio-dermite intercedono da 2 a 3 settimane.

Tabella A. — *Riassunto delle intensità radio-attive usate, del periodo di posa, e dei risultati (secondo Blandamour).*

	ORE DI POSA																			
Radio-attività 1.800	8	12	18	24	100	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
Radio dermite eritematosa	1	?	5	8	6	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
Radio dermite eritemato vescicolosa	?	?	14	?	18	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
Radio dermite ulcerosa	?	?	16	?	21	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
Cicatrice	?	?	29	?	34	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
Radio-attività 5.200	12	16	24	24	24	39	39	48	48	48	48	54	60	63	70	80	..	..	..	..
Radio dermite erimatosa	11	3	—	8	5	—	—	2	5	—	6	3	4	3	6	?	..	..	..	..
Radio dermite eritemato vescicolosa	—	—	—	—	—	—	—	—	7	—	—	—	—	—	—	?	..	..	..	..
Radio dermite ulcerosa	17	9	18	12	—	5	5	15	10	6	13	9	17	12	13	?	..	..	..	..
Cicatrice	29	15	?	20	—	21	32	?	23	21	26	?	25	?	?	?	..	..	..	..
Radio-attività 19.000	6	10	10	10	10	10	24	24	24	24	24	30-40	36	36	36	36	48	72	96	120
Radio dermite eritematosa	—	—	—	—	—	9	—	12	11	—	2	5·8	2	—	8	3	—	—	—	?
Radio dermite eritemato vescicolosa	—	—	10	—	—	—	—	15	14	13	8	—	—	—	12	4	—	—	7	?
Radio dermite ulcerosa	—	12	14	16	15	13	—	17	16	—	10	15-21	4	—	14	6	3-5	15	?	?
Cicatrice	—	32	46	36	20	45	60	33	36	21	?	90	90	52	51	?	60	?	?	—

Tabella B. — *Riassunto delle medie ottenute da Blandamour per ottenere la dermite e la guarigione con diverso periodo di posa.*

RADIO-ATTIVITÀ	Periodo di posa breve 10-30 ore	Periodo di posa medio 30-50 ore	Periodo di posa lungo 50-100 ore
1.800.	16 giorni dermite	— —	21 giorni dermite
1.800.	29 giorni guarigione	— —	34 giorni guarigione
5.200.	14 giorni dermite	9 giorni dermite	12 giorni dermite
5.200.	24 giorni guarigione	24 giorni guarigione	25 giorni guarigione
19 000.	14 giorni dermite	9 giorni dermite	— —
19.000.	36 giorni guarigione	68 giorni guarigione	— —

* * *

L'azione dei sali di radium, ho più volte ricordato, essere assai simile a quelli dei raggi X; però una qualche differenza fra le due energie esiste e questa fu specialmente riconosciuta dal dott. Scholtz. Dietro l'azione dei raggi di Roentgen le alterazioni cutanee non si manifestano di regola che dopo 14 giorni e solo affatto eccezionalmente si nota un eritema già dopo 24 ore, il qual fatto, come dimostrò Holzknecht è dovuto all'impiego di vecchi tubi. Il radium puro, invece, anche quando lo si fece agire per un periodo di tempo assai corto (3-5 m') dà luogo ad un eritema già dopo 20 ore e microscopicamente già dopo 20-24 ore (Halkin) si trovano delle alterazioni assai manifeste dei vasi del corpo papillare; tra la 3ª e 4ª giornata si notano pure manifeste alterazioni dei connettivi. Durante questo

periodo invece i raggi X non danno luogo nel derma ad alcuna alterazione nè macro- nè microscopica.

Per ciò che concerne l'azione terapeutica conviene ricordare che vi ha un grande divario fra raggi X e radium, poiché mentre i primi non posseggono che azione battericida assai dubbia, quelli del radium l'hanno assai manifesta. E dai lavori di Pfeiffer, Friedberg e Scholtz (oltre a quelli di Aschkinass, Caspari, Danlos, Ceresole), risulta che l'azione di questi raggi si porta tanto sui bacilli patogeni che sopra i saprofiti, ed è dovuta ad una azione diretta esercitata sopra i bacilli non già sopra i terreni di nutrizione. Quest'azione battericida si avvicina assai a quella dei raggi elettrici concentrati (raggi ultra-violetti) dati specialmente dagli elettrodi di acciaio e si fa sentire anche profondamente entro ai tessuti.

Ricordato questo potere fisiologico del radium sopra la cute e l'azione sua battericida, mi conviene ancora ricordare quella importantissima terapeutica sopra i tessuti di neoformazione. Nelle forme maligne l'azione del radium è così potente e rapida in molti casi che parallelamente allo scomparire delle masse si notano dei gravi fatti d'intossicazione generale e se al sopraggiungere loro non si procede con grande cautela, si può notare una generalizzazione acuta del processo. Oudin, il quale studiò questi fatti, ritiene che ciò possa dipendere dal riassorbimento di sostanze tossiche derivanti dal disfacimento del tumore e dalla penetrazione in circolo di cellule cancerigne delle quali i raggi Becquerel non avrebbero sufficientemente alterata la vitalità. Le emanazioni più attive del radium non agiscono solo superficialmente; queste cioè non vengono riassorbite in totalità dagli strati superficiali cornei, ma superano questi assieme agli elementi epiteliali sottostanti, per portare la loro azione nella cute profondamente. La differenza di azione tra medicamenti che agiscono dall'esterno ed i raggi del radium consiste in ciò: che mentre i primi (caustici o corrosivi) non possono arrivare ed agire nella profondità dei tessuti senza attaccare la parte superficiale, questi ultimi attraversano i primi per arrivare nella profondità e localizzarvi la loro azione, senza alterare l'epidermide in primo tempo. Le esperienze di Scholtz sui conigli dimostrano sufficientemenle quale sia la forza di penetrazione di questi raggi.

Si comprende che la facile applicazione del radium e la limitazione del campo suo d'azione offrono molti vantaggi pratici, a confronto di quanto si può avere dai raggi X, i quali richiedono un grande e dispendioso macchinario per lo sviluppo dei raggi, una potente fonte di energia elettrica, e degli strumenti speciali per la valutazione della forza raggiante e del potere di penetrazione. Inoltre la reazione di alcuni individui è del tutto esagerata a questi raggi, ed in tal caso le dermiti sono assai gravi perchè la limitazione

dei raggi X è assai più difficile di quella di Becquerel, e colpisce non solo il tessuto ammalato ma bene spesso un'intera regione. Però di contro a questi svantaggi il metodo Roentgen offre delle utilità e specialmente quella di poter agire su di una vasta superficie in alcune malattie, le quali colpiscono tutta la cute del corpo o regioni assai estese.

Le indicazioni che si hanno per l'applicazione dei raggi Becquerel corrisponde in massima a quella dell'applicazione dei raggi X. Fino ad oggi però, quantunque i tentativi di parecchi eminenti medici americani, specialmente del Morton, ci offrano speranze che anche pel radium si possa riuscire, non si sono potuti avere confermati i risultati dell'azione terapica sopra gli organi interni, quali si ebbero coi raggi X, i quali, mentre non giovarono nelle tubercolosi polmonari, diedero dei vantaggi nelle affezioni acute articolari (reumatismo articolare acuto) e nella leucemia. I vantaggi dell'applicazione dei raggi X si osservano sulla cute specialmente (come ho ricordato) nel trattamento di dermatosi diffuse quali appunto la psoriasi (inveterata), la leucemia cutanea, la pseudo-leucemia cutanea, il prurigo, la micosi fungoide e nella carcinosi diffusa consecutiva a *xeroderma pigmentosum*. Inoltre si possono ottenere guarigioni splendide e rapide della tigna e tricofitia massime da che i lavori di Schiff e Freund da una parte e quelli del Sabouraud dall'altra hanno stabilito il vero metodo di applicazione. Con questi raggi è pure curabile la ipertricosi; vantaggi si ricavarono pure nella cura delle foruncolosi e dell'acne.

All'infuori di queste restano però numerose forme di dermatosi e di neoformazioni cutanee o mucose le quali, essendo localizzate, ammettono come ottimo metodo terapeutico l'applicazione dei raggi di Becquerel.

Il cancro della cute primitivo o secondario è stato utilmente trattato a mezzo del radium, e così pure quello delle mucose; si ebbero anche effetti benefici nelle forme localizzate di sarcoma cutaneo primitivo o secondario. A. Exner ottenne la scomparsa di un cancro labiale inoperabile in sole sei sedute della durata di 15 minuti primi ciascuna, così pure Holzknechl in un cancro del braccio. Gli stessi effetti benefici ottenne il Gussenbauer in un cancro del palato e delle labbra. Così pure Biraud in Francia in un caso di epitelioma del seno, e Goldberg e London in Russia, e W. Y. Morton in cinque casi e S. L. Tracy in due a New-York.

Solo il Mackenzie Davidson dice che, malgrado l'esposizione di un tumore epiteliomatoso all'azione del radium fino al punto di ottenerne delle ulcerazioni cutanee, non osservò punto miglioramento.

Oudin poi il quale ebbe ad interessarsi specialmente, in Francia, del trattamento del cancro e sarcoma a mezzo del radium, rileva invece un fatto in opposizione con quello ora menzionato, in quanto che trovò che

agendo con eccessiva energia si ottiene un troppo rapido disfacimento del tumore e cachessia da intossicamento acuto dato dal riassorbimento di sostanze tossiche derivanti dal tumore e talora pure immissione in circolo di elementi cancerigni non degenerati sufficientemente e che quindi possono generalizzare il neoplasma.

Dalla mia esperienza sull'applicazione del radium iniziata nel settembre 1903, ho potuto osservare un caso di recidiva locale di un epitelioma del seno, in cui l'applicazione dei raggi Becquerel, fatta a mezzo di sali doppi di radio e bario forniti di 8000 R. a. circa (sali forniti dalla casa De Haën di Hannover) in circa tre mesi e mezzo di cura con applicazioni giornaliere della durata di due ore (un'ora il mattino, ed una la sera) ha dato luogo ad un lento ma graduale riassorbimento del tumore il quale da una ampiezza di circa tre centimetri e mezzo nella sua massa e con un' ulcera grande come un pezzo da due lire al centro si è ora ridotto ad un nodo grande quanto una mezza noce con al centro un'ulcera dell'ampiezza di un pezzo da due centesimi. Un fatto che merita di essere ricordato si è che nel mentre non si è potuto notare alcun andamento progressivo, nè alcuna metastasi, da due mesi circa si ha una completa stazionarietà nella regressione del processo. Le applicazioni prolungate eseguite or sono circa tre mesi, diedero bensì luogo ad una leggera radio-dermite, ma non per questo il processo si risolse.

Ultimamente applicai la cura del radium in un caso di epitelioma (tipo alveolare all'esame microscopico) situato all'angolo buccale di sinistra sopra la mucosa della guancia, esteso circa tre centimetri all'interno, e con due due nodi sulla mucosa del labbro. L'individuo era stato scorbutico ed ultimamente era in preda ad una recente infezione sifilitica. La cura venne tentata dapprima con dei sali di radium di 40,000 R. a. e con questi l'applicazione venne continuata per sei giorni mantenendo l'esposizione per circa mezz'ora al dì. Dopo di questo periodo, poichè l'ammalato si lagnava di dolori nevralgici i quali comparivano durante la seduta, feci delle applicazioni della durata di mezz'ora con sali di sole 10,000 R. a. Dopo qualche giorno (dodici dalla prima applicazione) avvenne una rapida necrosi del tessuto epiteliale dell'angolo orale, mentre si mantennero intatti i noduli làbiali sopra i quali non aveva agito il radium, e la parte più interna della porzione della guancia colpita. In pochi giorni il tessuto necrotico si staccò e ne risultò una cavità di circa 3 per 1 $^1/_2$ centimetri e della profondità di circa uno. Dopo dieci giorni da questi fatti ho dovuto convincermi che il processo si diffondeva rapidamente in alto lungo la guancia sinistra e che le ghiandole si rendevano ipertrofiche.

Dietro il consiglio del chirurgo e visto l'andamento maligno della

forma epiteliale si fece accogliere l'ammalato in una sala chirurgica dove fu operato. Come si vede, dato il carattere invadente del tumore ed il lungo periodo di sua esistenza la cura col radium riuscì negativa.

Anche in casi di sarcomi cutanei, gli effetti terapeutici del radium sarebbero riusciti benefici. Ne fa fede l'Exner il quale avrebbe ottenuto in tal modo il riassorbimento di due piccoli tumori metastatici ed il Buy di New-York.

Felici risultati dall'azione del radium si ottennero pure in casi di telangectasie cutanee (Holzkneck).

Per ciò che si riferisce alla epilazione nulla ancora risulta dalla letteratura medica in relazione alle applicazione del radium.

Sono però noti i fatti osservati dal Curie e le ricerche del Danysz intorno all'azione dei raggi Becquerel sopra tutti i componenti della cute e quelli di Bohn e di Curie e di Hammer, Oudin, i quali poterono osservare la caduta dei peli di animali (specie se giovani) allorquando per alcune ore venivano esposti all'azione, anche ad una certa distanza, dei raggi del radium. Questi fatti troverebbero la loro spiegazione nelle ricerche di Halkin e di Scholtz dalle quali risulta quale sia il meccanismo di azione di questi raggi sopra la cute. Il fatto della caduta dei peli non sarebbe stato contradetto sperimentalmente che da una esperienza riferita dal Hammer in cui si vide dopo l'azione del radium crescere più rigogliosamente i peli ad un coniglio.

Scholtz non ottenne risultati nella cura della tricofitia.

Ho cercato di mettere a profitto questa azione del radium per ottenere la caduta dei capelli in un caso di tricofitia animale del cuoio capelluto in un ragazzino (endosporon-megalosporon).

Malgrado però la grande insistenza usata nell'applicazione (in totale più di cinquanta ore) non ho veduto comparire alcun fatto reattivo cutaneo, per cui da ultimo ho lasciato questo metodo per i comuni mezzi terapeutici. Va notato però che il radium di 40,000 attività usato (un grammo di sale doppio di radio e bario) era chiuso in una grossa fiala piatta di vetro e che tutte le applicazioni eseguite con questo mezzo, si mostrarono pochissimo efficaci anche nel lupus, a confronto di quanto ho potuto poi ottenere collo stesso sale incluso in capsule di celluloide. Questo insuccesso non può scoraggiare, anzi io mi propongo di tentarlo su vasta scala perchè è certo che se il radium potesse sostituire i raggi X nella epilazione per tricofitia — secondo il metodo di elezione di tale cura oggi da usarsi dopo le esperienze di Schiff e Freund e di Sabourand — per questo solo fatto la terapia a mezzo del radium si dovrebbe proclamare come altamente benemerita della dermatologia.

Fra le affezioni croniche della cute, la psoriasi si è tentato di curarla con questo mezzo ed i risultati di Holtzkneck e quelli di Scholtz sarebbero riusciti veramente favorevoli, anzi quest'ultimo A. dice che l'azione del radium corrisponde in tutto a quella dei raggi X nella cura di questo morbo.

L'affezione cutanea contro la quale si è in modo speciale indirizzata l'azione terapeutica del radium si è il lupus. I casi trattati con questo metodo sono abbastanza numerosi e sono dovuti specialmente a Hallopeau, Holzknek, Gadaud, Oudin, Scholtz, Tracy, Morton e specialmente il Danlos; le esperienze eseguite ed i risultati ottenuti si trovano raccolti per opera del Blaudamour in una pregevole tesi del 1902.

Da tutto l'insieme di questi lavori risulta che da tutti fu riscontrata l'azione benefica del radium nella cura del lupus. Mi basti riferire a questo proposito ciò che dissero Hallopeau e Gaudad a proposito di un caso assai ribelle di lupus verrucoso trattato dal Danlos:

« Se noi ci portiamo a ripensare al quadro che ci presentava questo ammalato durante il periodo delle sue precedenti degenze nel nostro servizio, ciò che colpisce oggi sopra tutto si è il miglioramento veramente sorprendente ottenuto poi: in ogni punto sono scomparse le sporgenze verrucose, ed oggi si può dire che non ne rimanga più traccia; in ogni punto queste sono ora sostituite da cicatrici liscie, di buon aspetto ».

Il solo iuconveniente notato in qualche caso si fu il dolore vivo locale ed, allorquando esiste una tendenza ipertrofica, la facile formazione di cicatrici sclerosanti.

Oggi la terapia del lupus a mezzo del radium è uscita dal periodo dei tentativi per entrare in quello della pratica con vero successo. Quello che si deve ricordare si è che i confronti eseguiti dal Danlos fra i risultati ottenuti a mezzo del Radium e quelli ottenuti con altri metodi, dimostrarono come il primo corrisponda assai meglio degli altri.

Attualmente io ho iniziato sopra larga scala la terapia del radium nel lupus, ma molti di questi sono ancora in periodo di cura o si trovano ancora così vicini a questo che non è permesso trarre delle conclusioni probative. In un caso di lupus superficiale della guancia destra in cui la cura venne intrapresa nel settembre del 1903, la guarigione venne ottenuta in tre mesi di cura in modo perfetto senza che alcun fatto spiacevole, all'infuori di qualche leggera dermite fugace, si facesse sentire.

Di tutti gli altri casi parlerò in altra occasione, quando i risultati si potranno ritenere come stabili.

Daulos, Blandamour, Besnier ottennero dei risultati assai favorevoli e relativamente delle rapide guarigioni nel lupus eritematoso.

Queste sono le principali applicazioni che ebbe sino ad oggi il radium

e, se è vero che conviene ancora tenerci in una benevola aspettativa, conviene però ricordare che l'azione dei raggi Becquerel è razionale quant'altra mai, data la natura delle irradiazioni che li compongono.

Concludendo intorno al metodo di applicazione mi basta ricordare che con sali deboli la posa deve essere assai lunga, per cui, di necessità si arriva all'ulcerazione, poichè è quasi impossibile apprezzare il tempo necessario per ottenere una profonda modificazione.

Da un punto di vista generale è certo però che sarebbe assai miglior cosa arrivare ad ottenere effetti modificatori senza arrivare all'ulcerazione, come già si ottenne pei raggi X. Probabilmente questi risultati si potrà ottenerli con dei sali di intensa potenzialità (oltre 30.000 R. a.)

BIBLIOGRAFIA.

Aschkinas. Pflügers Archiv., 1901.
J. Bergonié. Arch. d'Electricité med., 1904.
A. Blandamour. Thése de Paris, 1902.
Bohn. Compt. rend. d. Acad. d. Sciences, 1903.
Caspari. Münch. med. Wochenschrift, 1903.
Ceresole. Com. Ordine medici. Venezia, 1904.
Danlos. Annales d. Dermat. et Syph., 1902.
Danlos. Bull. d. Sciences pharmacologiques, 1904.
Danlos et Bloch. Annales d. Derm. et Syph., 1901.
Danysz. Compt. rend. d. l'Acad. d. Sciences. Paris, 1903.
A. Debierne. Revue gen. d. Sciences, 1904.
Exner. Münch. med. Woch., 1903.
Fiocco. Com. Ordine medici. Venezia. 1904.
Hallopeau et Gadaud. Annales d. Derm. et Syph., 1902.
Hammer e Hesse. 1904.
Holzkneck. Soc. Imper. Viennese, 1903.
Macintyre. Brit. med. Journ., 1903.
Mouton. H. Bull. Inst. Pasteur, 1904.
Obici G. Com. Ordine medici. Venezia, 1904.
Orlandini O. Com. Ordine medici. Venezia, 1904.
Oudin. Annales d. Derm. et Syph., 1902.
Pfeiffer u. Friedberg. Berl. klin. Woch., 1903.
Scholtz W. Deutsche med. Woch., 1904.
Villard P. Traité d. radiol. médic. Steinheil, 1904.